

**POCHODNE WANADU
JAKO ZWIĄZKI O ISTOTNYM ZNACZENIU BIOLOGICZNYM.
CZĘŚĆ I. DZIAŁANIE PRZECIWCUKRZYCOWE**

VANADIUM DERIVATIVES AS COMPOUNDS OF HIGH BIOLOGICAL
SIGNIFICANCE. PART I. ANTIDIABETIC ACTIVITY

Anna Maria KORDOWIAK, Przemysław HOLKO

Zakład Biochemii Ogólnej, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii,
Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Streszczenie: W artykule omówiono odkrycie wanadu, występowanie jego różnych pochodnych w glebie i wodzie morskiej oraz wpływ na rozwój niektórych gatunków. Zwrócono uwagę na związki wanadu występujące u ssaków (w tym człowieka), ich transport w organizmie i możliwość wzajemnej wymiany wanadu V(IV) i V(V). Głównie zajęto się przeciwcukrzycowym, zwanym także insulino-podobnym, oddziaływaniem różnych pochodnych wanadu, proponowanymi mechanizmami ich działania, zastosowaniem w badaniach *in vivo* i *in vitro* oraz u pacjentów chorych na cukrzycę, toksycznością i skutecznością normalizacji klinicznych objawów cukrzycy.

Słowa kluczowe: związki wanadu, działanie insulino-naśladowcze, przeciwcukrzycowe właściwości, zastosowanie w leczeniu ludzi.

Summary: The paper discusses the discovery of vanadium, presence of various vanadium derivatives in the soil and seawater, as well as the effect of vanadium on the development of selected species. The authors point to vanadium compounds naturally occurring in mammals (including man), their transport within the body and the possibility of vanadium V(IV) and V(V) exchange. The report focuses on the antidiabetic, also termed insulin-like, effect of various vanadium derivatives, proposed mechanisms of their activity, their use in *in vivo* and *in vitro* studies, as well as in diabetic patients, their toxicity and effectiveness in controlling clinical signs of diabetes.

Key words: Vanadium derivatives, insulin mimetic action, antidiabetic properties, human diabetic treatment.

1. WSTĘP

Wanad (liczba atomowa 23) należy do 4 okresu i grupy VB układu okresowego pierwiastków. Jego obecność w przyrodzie po raz pierwszy, sugerował meksykański chemik Andres Manuel del Rio w 1801 r., ale właściwym odkrywcą tego srebrzysto-białego, połyskliwego, mającego zdolność przewodzenia metalu jest szwedzki chemik Nils Sefstrom, który w 1830 r. opisał go jako pierwiastek 22 pod względem częstości występowania w skorupie ziemskiej [45,46,56]. Na cześć Vanadis – nordyckiej bogini piękności i płodności, nadano mu nazwę wanad. Szybko stał się obiektem zaintere-

sowań biologów oraz badaczy problemów żywienia, którzy stwierdzili, że jest pierwiastkiem niezbędnym do życia i rozwoju dla różnych morskich gatunków, np. osłonic [12], a także kręgowców, np. kurcząt, myszy, szczurów czy kóz [39,45,56], nie stwierdzono takiego znaczenia tego pierwiastka dla ludzi. U ssaków brak wanadu powoduje zahamowanie wzrostu, zaburzenia metabolizmu tarczycy, mineralizacji kości oraz zaburza funkcje rozrodcze, metabolizm lipidów i węglowodanów [56].

Na uwagę zasługują związki zwane sideroforami powstające u bakterii, mikroorganizmów, roślin wodnych i drożdży, zdolne do wiązania jonów metali, głównie żelaza Fe(II) i Fe(III), ale również wanadu. Ligandem jest kwas S,S-2,2'-hydroksyimino-dipropionowy [H_3hidpa], w przypadku wiązania wanadu jest to kompleks wiążący V(IV) o skróconym wzorze $[V(hidpa)_2]^{2-}$ zwany amavadyną. Strukturę i wybrane własności chemiczne tej pochodnej podaje Crans i wsp. [12]. Warto też wspomnieć o szczególnych właściwościach morskich bezkręgowców – osłonic (*Tunicata*) zdolnych do akumulacji wanadu we krwi, co stwierdzono po raz pierwszy już w 1911 r. Mogą one pobierać wanad z wody morskiej i gromadzić go w swych tkankach, np. w osłonie, płaszczu, układzie oddechowym, surowicy, komórkach krwi, nawet w stężeniu 10^{-8} M (jako pochodne V(III), V(IV) i V(V)). Wanad jest wychwytywany z wody morskiej i transportowany do wnętrza organizmu przez przenośniki anionów i następnie pęcherzyki układu oddechowego. W cytoplazmie tzw. wanadocytów ze swoistymi białkami zwanymi wanabinami wiąże się silniej jako V(IV) niż V(V). Poznano trzy wanabiny, jako białka wiążące się z wanadem i po izolacji określono ich masę cząsteczkową na 12,5; 15 i 16 kDa [12].

1.1. Występowanie pochodnych wanadu

Związki wanadu występują w wodzie, skałach np. w rudach tytanowo-magnezytowych i glebie w niskich, natomiast w węglu i pokładach ropy w stosunkowo wysokich stężeniach. Rudy żelaza we Francji zawierają 0,07–0,1% wanadu. Najważniejsze minerały wanadu, stanowiące źródło tego cennego technicznie metalu to: patronit (VS_4), wanadynit ($Pb_5(VO_4)_3Cl$), deskloizyt ($PbZn(VO_4)OH$), karnotyt (wanadan uranylowo-potasowy), roskoelit. Wanad używany jest powszechnie w górnictwie, przemyśle stalowym i hutniczym oraz chemicznym (elektrochemicznym, szklarskim, ceramicznym). U pracowników wymienionych branż obserwowano korelację między czasem ekspozycji na wysokie stężenia wanadu a częstością występowania raka płuc. Do atmosfery wydostaje się w dymach przemysłowych (elektrownie opalane węglem i mazutem, rafinerie ropy naftowej) [4,6]. Szacuje się, że około 25% wdychanych związków wanadu jest absorbowane przez organizm, natomiast absorpcja podawanych doustnie nieorganicznych soli wanadu wynosi 1–10%. Podaje się, że 66 tys. ton wanadu jest uwalniane do atmosfery w ciągu roku w wyniku działalności przemysłowej [3], np. w dużych ośrodkach miejskich średnie stężenie wanadu w powietrzu wynosi od 0,25 do 300 ng/m³, w miastach w USA notuje się wyższe wartości, np. w Nowym Yorku w 1998 r. wartość ta wynosiła 10 tys ng/m³. Przegląd firm uzyskujących w różnych krajach różne produkty chemiczne i metalurgiczne wanadu wymienia Moskalyk i Alfantazi [45]. Według Lin

TABELA 1. Średnie stężenie wanadu we krwi w badanych grupach ludzi (opracowano wg Lin i wsp. [39])

Badana grupa	Stężenie wanadu we krwi [ng/ml]	Uwagi
Studenci		
Kobiety	$0,37 \pm 0,24$	Badania wykonane w grupie studentów na Tajwanie. Różnice między tymi grupami nie są istotne statystycznie. Wg [39] cała populacja Tajwanu jest narażona na zwiększoną ekspozycję na pochodne wanadu
Niepalący mężczyźni	$0,44 \pm 0,32$	
Palący mężczyźni	$0,47 \pm 0,32$	
Średnia z 3 grup	$0,42 \pm 0,24$	
Średnio u ludzi (od–do)	0,032–0,095	Dane z piśmiennictwa cytowane wg [39]
Osoby zatrudnione w przemyśle	$0,10 \pm 0,07$	
Robotnicy stale narażeni na pyły i gazy	$33,2 \pm 69,2$ (3,10–217,0)	

i wsp. [39] cała populacja ludzka żyjąca na Tajwanie jest bardziej niż w innych rejonach ekspozowana na pochodne wanadu. Autorzy ci wykonali ciekawe badania w reprezentatywnej grupie studentów Tajwanu, dotyczące poziomu wanadu we krwi i porównali uzyskane wyniki z danymi światowymi. Wyniki te podano w tabeli 1.

1.2. Związki wanadu występujące w żywych organizmach

Wanad może występować na różnych stopniach utlenienia (-3 , -1 , 0 oraz od $+1$ do $+5$) [5, 45,47], najczęściej jako pochodne cztero- [V(IV), VO^{2+} jako kation wanadylowy] lub pięciowartościowe – [V(V) jako aniony H_2VO_4^- , HVO_4^{2-} , VO_4^{3-} lub VO_3^-], metawanadan (NaVO_3) ortowanadan (Na_3VO_4) [5], jako siarczan wanadylu (VOSO_4), lub pięciotlenek wanadu (V_2O_5) [7,30,56,65]. Jako aniony wanad tworzy nie tylko monomery, ale również dimery (np. $\text{H}_2\text{V}_2\text{O}_7^{2-}$), tetramery ($\text{V}_4\text{O}_{12}^{4-}$), pentamery ($\text{V}_5\text{O}_{15}^{5-}$) i dekamery ($\text{V}_{10}\text{O}_{28}^{6-}$). Wanad może również występować w postaci pochodnych trójwartościowych (V[III]) [30], ale związki te są nietrwałe w obecności tlenu w warunkach fizjologicznych, natomiast kation V[IV] ulega łatwo w utlenieniu do V[V] i w tej formie występuje w organizmach jako anion. Po wnikięciu z płynów ustrojowych (np. krwi) do komórki, wanad V[V] ulega redukcji przez GSH, askorbinian, NADH, NADPH, związki fenolowe [9,56,58] lub kompleksowaniu z ATP i występuje w postaci kationu wanadylowego VO^{2+} , V[IV] [30]. Badania Aureliano i Gandara [5] oraz Soaresa i wsp. [61] wskazują, że wewnątrz różnych komórek nawet do 98% wanadu występuje na $+4$ stopniu utlenienia, a ponadto monowanadany ($+5$) ulegają oligomeryzacji do form di-, tetra- i dekamerów, które oddziałują z białkami. Autorzy ci proponują schemat przejść różnych związków wanadu wewnątrz komórki. Według nich VO^{2+} występuje głównie w cytoplazmie, podczas gdy mono- i oligomery wanadanów w formie związanej z białkami, po przejściu przez błonę komórkową drogą kanałów

anionowych oraz wewnątrzkomórkowych wzajemnych przekształceń, gromadzone są głównie w mitochondriach jako dekamery [5,61]. W większości tkanek ssaków wanad występuje w stężeniu ok. 20 nM [58]. Tkanki ze względu na malejącą w nich zawartość depozytu wanadu, określanego po 21 dniach od podania jego pochodnych, układają się w następującej kolejności: kości>wątroba = nerki=śledziona>krew>mięśnie>mózg. Czas półtrwania we krwi jest krótki, dłuższy w przypadku nerek, jąder i wątroby, najdłuższy dla kości. W zależności od ośrodka badawczego podawane są wartości okresu półtrwania od 1–10 dni dla tkanek miękkich, do 14 dni dla kości; różni autorzy szacują okres półtrwania 117–256 godz. dla wątroby i 116–414 godz. dla nerek. Natomiast zasadniczo wszyscy badacze są zgodni, że wanad (w ilości 60–70% podanego dożylnie) jest głównie wydalany z moczem [46,53,64]. Kiss i wsp. [30] określili związki, które wiążą pochodne wanadu V(IV) po ich absorpcji do krwi. Podzielili je na wielkocząsteczkowe (albumina w stężeniu 630 μM i transferyna 37 μM) oraz drobnocząsteczkowe [fosforany (stężenie 1,1 mM), cytrynian (99 μM), mleczan (1,51 mM) oraz szczawian]. Wiązanie wanadu nie zależy od stężenia tych substancji, gdyż praktycznie od 30% do 70% VO^{2+} , wiąże się i jest transportowane przez transferynę. Podobną rolę odgrywa to białko w przenoszeniu anionów wanadanowych; autorzy ci oceniają, że do 90% wszystkich soli wanadu jest transportowane przez transferynę. Wśród drobnocząsteczkowych transporterów główną rolę odgrywa cytrynian, który w fizjologicznym pH daje kompleksy VO(IV)-cytrynian oraz VO(IV)-ligand przenoszący cytrynian. Schemat krążenia wanadu w organizmie przedstawiono na rycinie 1.

W organizmie ludzkim depozyt wanadu wynosi ok. 100 μg (wg [47] 100–200 μg), a średnia dawka dzienna z przyjmowanym pokarmem od 10 μg do 60 μg [65], a zatem przy normalnej diecie nie stwierdza się jego braku. Dawki, szczególnie wchłaniane drogą oddechową [6], przekraczające tę wartość są toksyczne i mają szkodliwy wpływ na organizm wywołując podrażnienie oczu, błon śluzowych górnych dróg oddechowych, kaszel, zmęczenie i depresję. Większość produktów żywnościowych zawiera wanad w ilości mniejszej niż 1 ng/g, jednak niektóre świeże owoce i warzywa, rośliny zbożowe, ryby, zawierają go w ilości nawet przewyższającej 40 mg/g pokarmu; do nich należą np. czarny pieprz, grzyby, pietruszka, skorupiaki, nasiona kopru [7,39].

2. DWA GŁÓWNE ASPEKTY BIOLOGICZNEGO DZIAŁANIA WANADU

Poza wspomnianą wyżej rolą wanadu w rozwoju i różnicowaniu niektórych organizmów, pochodne wanadu wykazują działanie przeciwcukrzycowe (zwane także insulino-naśladowczym), obniżające poziom cholesterolu oraz ciśnienie krwi, a także przeciwnowotworowe [23,44,46,72,74]. W medycznej literaturze światowej opisywane są te dwa główne aspekty biologicznej roli pochodnych wanadu i badane pod kątem możliwości ich potencjalnego zastosowania jako związków pozytywnie działających w leczeniu cukrzycy i ewentualnie pewnych nowotworów.

RYCINA 1. Schemat krążenia związków wanadu w organizmie (zmodyfikowano i opracowano wg [12,30,46,64]): V – wanad, X – anion nieorganiczny lub organiczny ligand, VO^{2+} – kation wanadylowy, V^{5+} – anion wanadanyjowy jako VO_3^- lub VO_4^{3-} ; 1 – we krwi VO^{2+} związany jest z transferyną lub albuminą, V^{5+} głównie z transferyną, 2 – z krwi jony VO^{2+} są przekazywane do wątroby za pośrednictwem receptorów ferrytyny, 3 – z krwi do innych tkanek VO^{2+} są przekazywane za pośrednictwem receptorów ferrytyny i/lub ferrytyny, 4 – część magazynowana jest we włosach i skórze, 5 – jony VO^{2+} i V^{5+} przechodzą do wątroby, żółci i mogą być wydalone z kałem, między wątroba a innymi tkankami VO^{2+} i V^{5+} związane z tłuszczami lub białkami mogą ulegać wymianie, 6 – część jonów VO^{2+} i V^{5+} jest wiązana z fosforanami i magazynowana w kościach, 7 – jony VO^{2+} i V^{5+} są również przekazywane z krwi do nerek i wydalone z moczem, pewna część pozostaje jako depozyt w nerkach, 8 – do krwi VO^{2+} i V^{5+} podane doustnie lub dożołądkowo, w żołądku część jest absorbowana, a nieabsorbowana pozostałość wydalana jest z kałem, 9 – jony VO_3^- i V^{5+} podawane pozajelitowo również są dostarczane do krwi

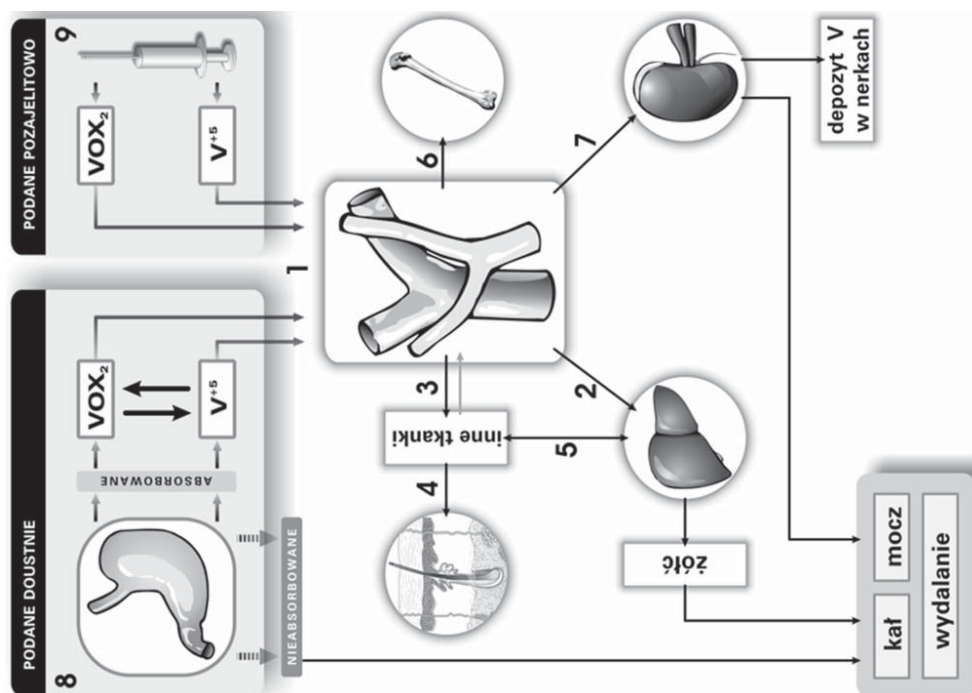


FIGURE 1. Schematic presentation of vanadium compounds circulation in the body (modified and prepared after [12,30,46,64]): V – vanadium, X – inorganic anion or organic ligand, VO^{2+} – vanadyl cation, V^{5+} – vanadyl anion as VO_3^- or VO_4^{3-} ; 1 – in blood, VO^{2+} binds transferrin or albumin, while V^{5+} chiefly binds transferrin, 2 – VO^{2+} ions are transferred from blood to the liver by ferritin receptors, 3 – VO^{2+} from blood is transferred to other tissues by transferrin and/or ferritin receptors, 4 – a portion VO^{2+} is stored in hair and skin, 5 – VO^{2+} and V^{5+} ions pass to the liver and bile and may be excreted with stool. Fat- or proteinbound VO^{2+} and V^{5+} may be exchanged between the liver and other tissues, 6 – a portion VO^{2+} and V^{5+} ions bind with phosphorus and stored in the bones, 7 – VO^{2+} and V^{5+} are also transferred from blood to the kidneys and excreted with urine, a portion of these ions forms a deposit in the kidneys, 8 – VO^{2+} and V^{5+} ions administered orally or intragastrically pass to blood; in the stomach, a portion is absorbed, while the non-absorbed portion is excreted with stool, 9 – VO^{2+} and V^{5+} ions administered parenterally are also transported to blood

2.1. Wpływ insulino-podobny (przeciwcukrzycowy)

Od 1994 do 2002 r. w Postęпах Biologii Komórki opublikowano na podstawie przeglądu piśmiennictwa [np. 3,11,41,42,47,70] oraz badań własnych trzy prace przeglądowe dotyczące przeciwcukrzycowego wpływu różnych związków wanadu [20,35,67]. W literaturze światowej ukazały się od tego czasu liczne artykuły oryginalne [4–6,9,10,28,29,48,51,53,55, 59–62,66,69,71–74] oraz przeglądowe [np. 2,12,28,30,44–46,56,63–65], będące podsumowaniem najnowszych poglądów na biologiczne znaczenie wanadu. Również badania własne dostarczyły nowych informacji [13,14,17,18,32,33,34,37]. Skłoniło to nas do opracowania niniejszego artykułu.

2.1.1. Proponowane mechanizmy przeciwcukrzycowego działania wanadu

Główny insulino-naśladowczy wpływ wanadu polega na powodowaniu wzrostu transportu glukozy w różnych tkankach przez działanie na transportery glukozy GLUT4 przy równoczesnej aktywacji enzymów biorących udział w glikolizie i glikogenezie, a hamowaniu glikogenolizy i glukoneogenezy, ponadto odgrywa główną rolę w metabolizmie lipidów, często zaburzonego w chorobach związanych z ich przemianami, wykazując zdolność do normalizacji wadliwych procesów [44,55,56,58]. Inni autorzy podkreślają głównie wpływ pochodnych wanadu (zarówno aktywujący, jak i hamujący) na aktywność enzymów uczestniczących w metabolizmie sacharydów i lipidów. Przykłady wymieniono w pracach [2,10–12,28,29,41,42,46,51,56–60,62,66] oraz w [20,35,67]; dotyczą one badań zarówno u ludzi chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2, jak wykonywanych na zwierzętach doświadczalnych oraz hodowlach komórkowych. Precyzyjny mechanizm molekularnej normalizacji zmian cukrzycowych przy braku lub minimalnych efektach oddziaływań na odpowiednie procesy kontrolne nie jest dotąd w pełni poznany. Crans i wsp. [12] proponują możliwe oddziaływania różnych pochodnych wanadu, szczególnie ich hamujący wpływ na aktywność fosfataz, rybonukleaz i ATP-az oraz aktywację fosforylaz i białkowych kinaz tyrozynowych zarówno błonowych, jak i cytoplazmatycznych. Kawabe i wsp. [28] w badaniach modelowych adipocytów szczurzych, proponują mechanizm insulino-naśladowczego działania pochodnych wanadyli V(IV) (patrz też tab. 3). Mukherjee i wsp. [46] oraz inni badacze [30,44,60] podkreślają wpływ wanadu na enzymy, np. różne ATP-azy, kinazy białkowe, w tym receptorowe i niereceptorowe tyrozynowe kinazy białkowe, kinazę 3-fosfatydyloinozytolu, rybonukleazy, fosfatazy białkowe i lipidowe, prawidłowość fizjologicznego funkcjonowania tarczycy, wpływ na przepuszczalność błon komórkowych, na regenerację adipocytów, trzustki i kości, metabolizm glukozy i lipidów, regulację funkcji wielu genów, np. TNF- α 4 (*tumor necrosis factor 4-alpha*), IL-8 (interleukiny-8), białka AP-1, białek ras, c-raf-1, p53, MAPKs (kinaz białkowych aktywowanych mitogenem), czynników jądrowych [2,5,44,55,56,74]. Mehdi i wsp. [44] podkreślają, że pochodne wanadu mogą działać poprzez kaskadę receptora insulinowego oraz niezależnie od niej, stąd różne efekty uzyskiwane po ich zastosowaniu [30,56]. Jeden ze schematów wewnątrzkomórkowego działania związków wanadu przedstawiono na rycinie na str 365.

2.1.2. Użycie związków wanadu w cukrzycy modelowej u zwierząt oraz u ludzi, pacjentów chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2

Pierwsze próby zastosowania wanadu jako „leku” miały miejsce już w 1899 r., kiedy Lyonnet i wsp. [40] podali 60 swoim pacjentom (z których troje było cukrzycami) sól wanadu przez kilka miesięcy, nie wywołując żadnych objawów chorobowych. Opisują oni, że podanie 4–5 mg metawanadanu sodu przed posiłkiem trzy razy w tygodniu z 24-godzinnymi przerwami dało w rezultacie u dwu z trzech cukrzyków obniżenie poziomu cukru we krwi [55,56,64]. Natomiast w badaniach modelowych zastosowania soli wanadu jako „leku” czy też środka normalizującego pewne kliniczne objawy cukrzycy indukowanej u zwierząt stworzyła pionierska praca Heyligera i wsp. [26]. Dalsze, kontynuowane do dziś badania w zespole McNeilla [11,23,41,42,47,63,65,70,73] wniosły szereg cennych informacji na temat modeli badawczych, skuteczności działania nowych pochodnych wanadu, toksyczności tych związków i mechanizmów ich działania. Własności insulino-naśladowcze związków wanadu wykazano w hodowlach komórkowych, tkankach, różnych zwierzęcych modelach cukrzycy typu I oraz II, a także w ograniczonych przypadkach cukrzycy u ludzi [9,44,55–58].

W badaniach modelowych cukrzycy występującej u zwierząt po podaniu aloksanu lub streptozotocyny (STZ) różni autorzy uzyskali występowanie objawów analogicznych do ludzkiej cukrzycy typu 1 i typu 2, tzn. u zwierząt stwierdza się hiperglikemię, hiperlipidemię, hipoinsulinemię oraz takie typowe objawy kliniczne, jak: wielomocz, wzmożone przyjmowanie pokarmu i płynu do picia [11,38,42,44,58,70]. Od tego czasu trwają poszukiwania najbardziej skutecznej i najmniej toksycznej pochodnej wanadu (w tym również związków organicznych), która podana zwierzętom z cukrzycą modelową lub (po wykonaniu wymaganych badań klinicznych) pacjentom chorym na cukrzycę, mogłaby normalizować kliniczne i biochemiczne objawy tej choroby. Cukrzyca w populacji ludzkiej wykazuje drastyczną tendencję wzrostową [65]. Zaletą byłaby możliwość podawania doustnego takich preparatów [9,58]. Obecnie na cukrzycę choruje około 2 mln Polaków. W 2006 r. na świecie chorowało na cukrzycę 250 mln ludzi, szacuje się, że ich liczba wzrośnie w 2025 roku do 300 milionów [28,60].

Powszechnie uważa się, że „lepsze” od nieorganicznych pochodnych są kompleksy organiczne, wiążące wanad koordynacyjnie, ze względu na ich mniejszą toksyczność i łatwiejsze wychwytywanie przez tkanki, co pozwala na stosowanie mniejszych dawek w celu osiągnięcia takiego samego efektu terapeutycznego [12,42,65]. W tabeli 2 przedstawiono syntetyzowane i badane od 1992 r. organiczne pochodne wanadu wraz z niektórymi uwagami dotyczącymi ich działania i ewentualnie zastosowania. Zestawiono różne uzyskane kompleksy wanadu i określono tolerancję, bezpieczeństwo użycia, farmakokinetykę, biodostępność dawek, a Thompson & Orvig [64] uważają, że bis(maltolato)oksowanad(IV) [BMOV] i bis(etylomaltolato)oksowanad(IV) [BEOV] najlepiej spełniają te wymagania jako preparat o działaniu insulino-naśladowczym [23]. BMOV i BEOV są często dodawane jako suplement diety do pokarmu [63–65].

Wybór ligandu jest ważnym czynnikiem farmakologicznej skuteczności związków wanadu jako czynnika insulino-naśladowczego. Równie istotny jest metal wiązany

TABELA 2. Syntetyzowane i intensywnie badane w latach 1992–2005 organiczne pochodne wanadu działające jako związki przeciwcukrzycowe

Kompleksy wanadu (w jęz. ang.)	Uwagi	Literat.rok
Bis(malto)ato)oxovanadium(IV)BMOV Bis(cysteine.amide N-octyl) oxovanadium(IV) Naglivan Bis(malto)ato)-io)oxovanadate(V) Bis(kojato)oxovanadium(IV)BKOV	BMOV najczęściej używany w badaniach cukrzycy modelowej [42] oraz u pacjentów [11] i najmniej toksyczny. Autorzy podają wzory trzech kompleksów wanadu i dyskutują ich skuteczność. Stosowane dawki jonu wanadylowego 0,25–1,0 mg/ml w płynie do picia	43 (1992)
1,10-phenantroline-vanadyl complex	Kompleksy wanadyli z fenantroliną przeciwdziałają powstawaniu guzów	52(1995)
Peroxovanadate (vanadate/H ₂ O ₂)	Hamowanie aktywności fosfatazy fosfotyrozyny prowadzi do wzmożonej fosforylacji tyrozyny w wielu białkach sygnałowych w wątrobie i nerkach mysich	50(1997)
Bis(oxalato)oxovanadium(IV)	Wpływ nowego związku wanadu o aktywności podobnej do insuliny w cukrzycy STZ szczurów	37(1997)
Wanadyle (pochodne organiczne i nieorganiczne) V(IV) i wanadany V(V)	Autorzy podsumowują dane o insulino-naśladowczym działaniu w badaniach <i>in vivo</i> i <i>in vitro</i> , mechanizm działania, efekty toksyczne, zastosowanie kliniczne	47(1998)
Vanadylacetyloacetate Vanadyl 3-etyloacetyloacetate	Wg autorów badany przez nich związek jest podobny w efektywności działania do BMOV i VOSO ₄	49(1999)
Bis(biguanidato)oxovanadium(IV) Bis(N'-dimethylbiguanidato) oxovanadium(IV) [VO(big) ₂], [VO(metf) ₂] [VO(phenf) ₂]vanadyl complexes	Bardzo ciekawe koordynacyjne kompleksy wanadyli ze związkami zwiększającymi poziom insuliny, podawanymi doustnie w cukrzycy typu 2: z biguanidami, z metforminą [VO(metf) ₂] i fenforminą [VO(phenf) ₂]. Podawane dootrzewnowo w dawce 0,12 mmol/kg lub dożołądkowo, przez zgłębnik w dawce 0,60 mmol/kg. Równoczesne podanie biguanidów i wanadu może dać efekt synergistyczny, lecz kompleksy wanadu z metforminą mają taki sam efekt jak same kompleksy wanadu z innym organicznym ligandem, np. BMOV i nie obserwowano ani synergistycznych, ani addytywnych efektów	70(1999)
Kompleksy wanadyli z mono-, di- polisacharydami i pochodnymi cukrowców	Autor padaje przegląd kompleksów wanadu(IV) z cukrowcami, ich strukturę, główne własności fizyko-chemiczne, biologiczną aktywność	21(2001)
Vanadyl(lactose or saccharose complexes	Kompleksy wanadyli z laktozą, maltozą i sacharozą. Swoisty, hamujący wpływ na aktywność fosfatazy zasadowej, niższy jednak niż kompleksów wanadyli z monosacharydami, np. Gle, Fru, Gal	8(2001)
Vanadyl[V(IV) complexes with ibuprofen, naproxen and tolmetin	Kompleksy wanadyli z trzema niesterydowymi, przeciwzapalnymi lekami i ich wpływ na linie komórkowe osteoblastów	22(2002)
Bis(2,2'-bipyridine)oxovanadium(IV) sulphate	Wpływ nowej pochodnej wanadu na aktywność biochemiczną i morfologię aparatu Golgiego wątroby szczurów kontrolnych lub z cukrzycą streptozotocynową [STZ] oraz zdolność tego związku do normalizacji klinicznych objawów cukrzycy	32(2002)
Bis(5-ethylpicolinato)oxovanadium(IV)	Kompleks wanadu wywiera normalizację poziomu cukrów u myszy KK-A ^y	54(2002)
Hydroperoxovanadium complex: [VO(O ₂)bpah]·2H ₂ O, gdzie bpah = NN-bis(2-pyridylmethyl)-β-alanine	Badano własności katalityczne, cytotoksyczność i zdolności insulino-naśladowcze wobec kultur fibroblastów mysich (SV3T3) i ludzkich (F26)	48(2003)

TABELA 2 cd

Bis(ethylmalato)oxovanadium(IV) BEOV	Porównano zdolność regulacji poziomu insuliny oraz obniżenia ilości cukru we krwi u samców szczurów z cukrzycą wrodzoną (<i>Zucker diabetic fatty</i> =ZDF) pod wpływem BEOV i rosiglitazonu (należącego do tiazolidinodionów – pochodnych stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2. Związki podawano przez zgłębnik dożłdtkowo. BEOV było skuteczne również w ograniczeniu przyjmowania przez zwierzęta płynów i pokarmu, bez efektów toksycznych	73(2003)
$\text{Na}_3[\text{VO}(\text{gluconate})_3] \cdot \text{H}_2\text{O}$ $\text{K}_2[\text{VO}(\text{saccharate})_3] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ $\text{Na}_4[\text{VO}(\text{gluconate})_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ $\text{K}_4[\text{VO}(\text{saccharate})_3] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	Autorzy badali aktywność biologiczną nowych kompleksów wanadyliowych pod względem wpływu na proliferację i różnicowanie linii komórek podobnych do osteoblastów mysich (MC3T3E1) i szczurzych (UMR 106)	69(2003)
Kompleksy wanadanów V(V) z halo-peroksydazami	Kompleksy zawierają wanad V(V) związany kowalencyjnie z histaminą części białkowej. Peroksydazy bez związanego wanadu wykazują aktywność fosfatazową, którą tracą w pehym kompleksie. Autorzy badali efektywność kompleksów zawierających wanad jako związków insulino-naśladowczych na fibroblastach mysich i ludzkich.	48(2003)
Vanadyl acetylacetonate (VAc)	Porównanie działania pochodnych wanadu, wolframu i molibdenu na komórki nerki i hepatocytów królików z cukrzycą alloxanową. Autorzy stwierdzili korzystny wpływ pochodnej wanadu oraz porównali z działaniem melatoniny i N acetylocysteiny	29(2004)
$\text{V}_{10}\text{O}_{26}^{6-}$ decameric vanadate	Działanie pochodnej na miejsce bliskie katalitycznemu centrum miozyny, hamujące aktywność ATP-azową stymulowaną F-aktyną	66(2004)
Bis[N-(2-oxido-5-chlorosalicylidene)-(S)-1-phenylethylamine]oxovanadium(IV); Bis[N-(2-oxido-naphthylidene) (S)-1-phenylethylamine]oxovanadium(IV); Bis[N-(2-oxido-salicylidene)-(R)-1-phenylethylamine]oxovanadium(IV)	Autorzy przedstawili niektóre fizyko-chemiczne właściwości nowo syntetyzowanych pochodnych wanadu(IV)	53(2004)
Vanadyl acetylacetonate $\text{VO}(\text{acac})_2$	Porównanie oddziaływania trzech związków wanadu $\text{VO}(\text{ma})_2$, $\text{VO}(\text{acac})_2$ i NaVO_3 na przepuszczalność i cytotoksyczność wobec komórek linii Caco-2	72(2004)
Bis(queerectinato)-oxovanadium(IV) conjugate	Porównanie skuteczności redukcji poziomu glukozy we krwi myszy cukrzycowych. Najskuteczniej działała pochodna kwercetyny z wanadem (60%), słabiej: BMOV (30%), kwercetyna ((25%) i VOSO_4 (ok. 15%). Autorzy sądzą, że kompleks wanadyliu z naturalnie występującym flawonoidem może być dobrym związkiem jako hipoglikemiczny i miodogenny czynnik w cukrzycy typu 1 i 2	59(2004)
Bis(alpha furancarboxylato)-oxovanadium(IV)	Związek podawany dożłdtkowo szczurom kontrolnym i z cukrzycą STZ przez 4 tygodnie w dawce 10,0 i 20,0 mg V/kg obniża poziom glukozy we krwi u szczurów z STZ poprawiając tolerancję na Glc, bez wpływu na kontrolę	71(2005)
Bis(picolinato)oxovanadyl(IV)=O(pic) ₂ z $\text{VO}(\text{N}_2\text{O}_2)$ Bis(malto lato)oxovanadyl(IV)=BMOV z $\text{VO}(\text{O}_4)$	Badania modelowe na adipocytach szczurzych dotyczą insulino-naśladowczego mechanizmu działania jonów wanadyliowych. Skuteczność wymienionych pochodnych porównują z działaniem VOSO_4 . Przedstawiają schemat aktywującego i hamującego działania jonów VO^{2+} w różnych miejscach tych komórek, w tym również na transportery glukozy	28(2006)

TABELA 3. Przykłady związków wanadu podawanych ludziom chorym na cukrzycę

Związek wanadu	Uwagi	Literatura (rok)
Metawanadan sodu NaVO_3	Autorzy podawali trzem pacjentom chorym na cukrzycę 4–5 mg metawanadanu sodu przed posiłkiem trzy razy w tygodniu (z 4-godz. przerwami) uzyskując u dwu osób obniżenie poziomu cukru we krwi	40(1899)
Wanadany głównie NaVO_3	Autorzy podsumowali insulino-naśladowcze właściwości wanadanów u zwierząt. Kilku tygodniowe podawanie NaVO_3 jako płynu do picia: 0,2 mg/ml w 80 mM NaCl nie powodowało toksycznych objawów w nerkach i wątrobie, natomiast już po 4 dniach normalizowało poziom glukozy we krwi. Dyskutuje się możliwość zastosowania tych związków w leczeniu cukrzycy u ludzi	57,58 (1990, 1998)
Siarczan wanadylu VOSO_4	Wg autorów brak wpływu VOSO_4 na ludzkie komórki krwi, jej lepkość oraz wybrane testy biochemiczne	24(1997)
Siarczan wanadylu (VOSO_4) Wanadan (Na_3VO_4 , NaVO_3)	Autorzy podsumowali aktywność biologiczną związków wanadu w badaniach <i>in vivo</i> oraz <i>in vitro</i> , jako czynników przeciwcukrzycowych i antynowotworowych, mechanizm działania na aktywność enzymów, metabolizm, toksyczność oraz możliwość ich użycia w farmakologii	68(1997)
Wanadylo – pochodne organiczne (BMOV) i nieorganiczne. Wanadany	Autorzy podsumowują dane o insulino-naśladowczym działaniu w badaniach <i>in vivo</i> i <i>in vitro</i> , mechanizm działania, efekty toksyczne, zastosowanie kliniczne	47(1998)
Siarczan wanadylu	Brak wzmagania działania insuliny przez VOSO_4 u chorych na cukrzycę typu 1	1(1998)
Siarczan wanadylu	Wpływ VOSO_4 na metabolizm u ludzi z cukrzycą insulino-niezależną – badania <i>in vivo</i> i <i>in vitro</i>	25(2000)
Wanadylo i wanadany	Autorzy rozpatrują toksyczne efekty zastosowanych związków wanadu podawanych ludziom	19(2000)
Wanadylo, wanadany	Autorzy na podstawie literatury podsumowali własności biologiczne różnych związków wanadu, w tym również stosowanych u ludzi, mechanizm ich działania na aktywność enzymów: ATP-az, kinaz białkowych, rybonukleaz i fosfataz, wpływ na metabolizm glukozy i lipidów oraz działanie na geny ważnych biologicznie związków, a także potencjalne właściwości przeciwnowotworowe, jak również toksyczność oraz krążenie pochodnych wanadu w organizmie	46(2004)
Różne związki wanadu	Autorzy opisują historię rozwoju badań nad różnymi pochodnymi wanadu w cukrzycy modelowej oraz ich zastosowanie u ludzi chorych na cukrzycę	64(2006)
Różne związki wanadu	Badania modelowe na zwierzętach z cukrzycą typu 1 i typu 2, ponadto pacjentów z cukrzycą typu 2 (poprawa wrażliwości na insulinę w wątrobie i mięśniach)	62(2005)

koordynacyjnie przez taki sam ligand [10,29,63]. Ponieważ wyniki różnych zespołów badawczych dotyczyły innych modeli doświadczeń, różnych rodzajów i wielkości dawki wanadu, metody jej podawania i czasu trwania doświadczeń, trudno było ocenić, czy wanad jest pierwiastkiem unikatowym w działaniu przeciwcukrzycowym wśród takich metali, jak: molibden, kobalt, miedź, chrom czy cynk, które mają ważną rolę biologiczną. Thompson i wsp. [63] uzyskali maltolany wszystkich wymienionych metali i podali w jednakowej dawce 0,6 mmol/kg przez zgłębnik szczurom z cukrzycą streptozotocynową (STZ). Do 72h po podaniu tych pochodnych (pomiar po 12, 24 i 48 godz.) tylko BMOV i maltolan kobaltu wykazywały wpływ na zmiany poziomu wolnej glukozy we krwi, odpowiednio 80–35% (spadek w czasie) lub 10–20% (wzrost w czasie). Związki wanadu zastosowano również w „leczeniu” pacjentów chorych na cukrzycę, za ich zgodą, oraz u ochotników, którzy tworzyli odpowiednie grupy kontrolne. Ludziom podawano głównie nieorganiczne pochodne wanadu, przykłady zebrano w tabeli 3.

2.1.3. Toksyczność wanadu i skuteczność działania jego pochodnych

Przy całym korzystnym wpływie regulującym procesy fizjologiczne i biochemiczne zarówno w cukrzycy naturalnej występującej u ludzi, jak i modelowej indukowanej farmakologicznie u zwierząt doświadczalnych, związki wanadu zarówno w formie kationowej, jak i anionowej, użyte powyżej pewnych stężeń są toksyczne dla żywych organizmów, przy czym efekty te wzrastają proporcjonalnie ze wzrostem wartościowości wanadu w tych związkach. Badania wykonane w latach 1993–2004 przez kilka zespołów badawczych, np. McNeilla i wsp. [11,26,23,41,42,43,47,63,65], Domingo i wsp. [19], Crans i wsp. [12], głównie w układach modelowych na szczurach i myszach wykazały pojawianie się różnych efektów toksycznych zarówno po krótkim (kilkudniowym), jak i długim (przez kilka miesięcy) okresie podawania związków wanadu. Występowały zmiany hematologiczne i biochemiczne (np. spadek liczby erytrocytów, hemoliza, obniżenie poziomu hemoglobiny i hematokrytu, spadek aktywności enzymów wskaźnikowych, takich jak: aminotransferazy, dehydrogenaza mleczanowa czy fosfataza zasadowa), uszkodzenia w układzie nerwowym (ogólna aktywność i zdolność uczenia się), uszkodzenia reprodukcji i rozwoju (toksyczność dla embrionów i teratogenność) oraz morfologiczne i funkcjonalne uszkodzenia wątroby, nerek, kości, śledziony i leukocytów. Do fizjologicznych objawów efektów ubocznych działania wanadu należą: zwiększona śmiertelność, biegunka (powszechnie występujący objaw toksyczności podawanych związków), wymioty, spadek masy ciała, nawet w stosunkowo krótkim czasie trwania doświadczenia [63], w naszych doświadczeniach 11 dni [13,14,17,18,32–34], spadek masy organów w stosunku do masy ciała, krwawienia z nosa, odwodnienie, zmiany funkcjonowania nerek (zarówno ilości mocznika, jak i kreatyniny) [7,65]. Wanad wpływa na prawidłowe funkcjonowanie układu nerwowego, oddechowego, trawiennego, krążenia, wydalniczego [29,38,46]. W modelach cukrzycy alloxanowym i streptozotocynowym regulację objawów cukrzycowych uzyskiwano stosując dawki wanadu 0,1–0,7 mM/kg/dzień w zależności od rodzaju doświadczeń [64]. Jon wanadylowy jest podawany

zwierzętom najczęściej w stężeniach 0,25–1,0 mg/ml jako płyn do picia, powodując pełną lub częściową normalizację klinicznych objawów chorobowych [42]. Stosuje się również podawanie pochodnych wanadu dożołądkowo przez zgłębnik, ale część badaczy uważa tę drogę za znacznie mniej skuteczną mimo bardziej precyzyjnego ustalenia wielkości podanej dawki.

Toksyczność wanadu podawanego ochotnikom, ludziom chorym na cukrzycę jest stosunkowo mało znana. Wynika to z stosunkowo krótkiego czasu stosowania (zwykle do 4 tygodni) oraz niskich dawek tego preparatu, gdy notowano drobne gastryczne niedomagania, podczas gdy przedłużony do 5 miesięcy czas podawania „leku”, powodował anoreksję, utratę masy ciała i bóle żołądka. Według części badaczy [7,65] doustne podawanie siarczanu wanadyli czy BMOV nie ma wpływu na podstawowe wskaźniki biochemiczne i hematologiczne, jednak, jak się wydaje, zależy to od rodzaju przeprowadzanych doświadczeń. Większość autorów jest zdania, że wymienione wyżej stężenia związków wanadu gwarantują przewagę korzystnych nad niepożądanymi efektami działania tego pierwiastka.

Z naszych doświadczeń wynika, że skuteczność wanadu do normalizacji zmian wywołanych u zwierząt z cukrzycą streptozotocynową jest wynikiem działania kilku czynników poza rodzajem wybranego modelu badań, np. czasu trwania doświadczenia, zastosowanej dawki i sposobu jej podania oraz gatunku zwierząt. Zależy ona w znacznym stopniu od rodzaju ligandu, z którym wanad tworzy sól lub związek kompleksowy, a zatem również wartościowości tego pierwiastka. Jest to potwierdzeniem poglądów innych autorów. Na przykład Thompson i Orvig [64] czy Yang i wsp. [72] przedstawili i dyskutowali takie działania. Ci ostatni proponują tzw. efekt ADME/T, określający rolę ligandów w absorpcji, dystrybucji, metabolizmie, eliminacji i toksyczności w efektywności biologicznego działania pochodnych wanadu. W badanym przez nas układzie doświadczalnym, (kiedy związki wanadu w stężeniach 1,5 mM dla NaVO_3 i Na_3VO_4 , 1,8 mM dla bis(kojato)oksowanadu(IV) i bis(bipirydylo)oksowanadu(IV) i 3 mM dla bis(oksalo)oksowanadu(IV), VOSO_4 i Na_3VO_4 były podawane w formie płynu do picia zwierzętom tylko w czasie 7 dni) regułą było, że mniej toksyczne były pochodne związków V[IV] niż V[V], co jest zgodne ze spostrzeżeniami innych autorów wykonujących swe eksperymenty w zupełnie innych warunkach i na innych modelach [np.7,63–65]. Nasze wyniki potwierdzają wyniki badań Thompson i wsp. [65] oraz zespołu McNeill i wsp. [41–43,73], czy Crans i wsp. [12,72,74], że mniej toksyczne od nieorganicznych są organiczne pochodne wanadu, jakkolwiek autorzy ci badali głównie BMOV, również najbardziej skuteczny i najmniej toksyczny wśród wszystkich badanych związków w naszym układzie doświadczalnym [13,14,18,33,34]. Skuteczność działania na badane przez nas kliniczno-biochemiczne oraz morfologiczne objawy cukrzycy przez organiczne kompleksy jonu wanadylowego malała w następującej kolejności bis(maltolato)oksowanad(IV)>bis(pirydylo)oksowanad(IV)>bis(szczawiano)oksowanad(IV)>bis(kojato)oksowanad(IV) [18,32,33]. Skuteczność nieorganicznych soli wanadu: V(IV) i V(V) w takim samym modelu doświadczalnym malała następująco: $\text{VOSO}_4 > \text{Na}_3\text{VO}_4 > \text{NaVO}_3$ [13,14,34]. Wynika to z wpływu na przepuszczalność i

absorpcję kompleksów wanadu oraz samych ligandów lub anionów oraz ich toksyczność [17]. W przypadku nowo syntetyzowanych organicznych pochodnych wanadu [18,32,33 i tab. 2] dużą rolę odgrywał rodzaj ligandu. Mechanizm działania ligandów na przepuszczalność i cytotoksyczność całego kompleksu z wanadem proponują np. Yang i wsp.[72] i Zhang i wsp. [74] badając komórki Caco-2, do których VO(acac)₂, BMOV oraz wanadan, a także kompleksy wanado(III,IV,V)di-pikolinatowe przenikają głównie drogą prostej dyfuzji.

3. ZAKOŃCZENIE

Podawanie samych związków wanadu nie we wszystkich postaciach cukrzycy u ludzi będzie mogło zastąpić jako lek iniekcję insuliny. Jednak dotychczasowe zastosowanie ich z powodzeniem w traktowaniu zwierząt z modelową cukrzycą czy pacjentów-ochotników chorych na cukrzycę pozwala przypuszczać, że pewne pochodne wanadu będą mogły być cennym suplementem diety, pomocnym w normalizacji przynajmniej części klinicznych objawów tej choroby. Należy uzyskać taki związek wanadu, który przy możliwie najniższej dawce i najmniejszych efektach ubocznych, będzie dawał zadowalającą poprawę klinicznych objawów cukrzycy, najlepiej normalizując wadliwe przemiany lipidów i cukrowców. Korzyści z przyjmowania takiego preparatu powinny znacznie przewyższać ewentualne działanie toksyczne i wywołane nim skutki negatywne. Wymaga to dalszych intensywnych badań zarówno w układach modelowych (na zwierzętach i hodowlach tkankowych czy komórkowych), jak i u ochotników-ludzi chorych na tę poważną chorobę cywilizacyjną.

LITERATURA

- [1] AHARON Y, MEVORACH M, SHAMOON H. Vanadyl sulphate does not enhance insulin action in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998; **21**: 2194–2195.
- [2] AHUKLA R, BHONDE RR. Adipogenic action of vanadium: a new dimensions in treating diabetes. *Biometals* 2008; **21**: 205–210.
- [3] ARAGON AM, ALTAMIRANO-LOZANO M. Sperm and testicular modifications induced by subchronic treatments with vanadium(IV) in CD-1 mice. *Reproduct Toxicol* 2001; **15**: 145–151.
- [4] ARAGON MA, AYALA ME, FORTOUL TI, BIZARRO P, ALTAMIRANO-LOZANO M. Vanadium induced ultrastructural changes and apoptosis in male germ cells. *Reproduct Toxicol* 2005; **20**: 127–134.
- [5] AURELIANO M, GANDARA RMC. Decavanadate effects in biological systems. *J Inorg Biochem* 2005; **99**: 979–985.
- [6] AVILA-COSTA MR, FLORES EM, COLIN-BARENQUE C, ORDONEZ JL, GUTIERREZ AL, NINO-CABRERA HG, MUSSALI-GALANTE P, FORTOUL TI. Nigrostriatal modifications after vanadium inhalation: an immuno-cytochemical and cytological approach. *Neurochemical Res* 2004; **29**: 1365–1369.
- [7] BADMAEV V, PRAKASH S, MAJEED M. Vanadium: a review of its potential role in the fight against diabetes. *J Altern Complement Med* 1999; **5**: 273–291.
- [8] BARAN EJ. Oxovanadium(IV) complexes of carbohydrates. *J Carbohydrate Chem* 2001; **20**: 769–788.
- [9] BOLKENT S, BOLKENT S, YANARDAG R, TUNALI S. Protective effect of vanadyl sulfate on the pancreas of streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabet Res Clin Pract* 2005; **70**: 103–109.
- [10] BRYLA J, KIERSZTAN A, JAGIELSKI AK. Promising novel approaches to diabetes mellitus therapy: Pharmacological, molecular and cellular insights. *Eur Citizen's Qual Life* 2003; **1**: 137–161.

- [11] CAM MC, BROWNSEY RW, McNEILL JH. Mechanisms of vanadium action: insulin-mimetic or insulin-enhancing agent? *Can J Physiol Pharmacol* 2000; **78**: 829–847.
- [12] CRANS DC, SMEE JJ, GAIDAMAUSKAS E, YANG L. The chemistry and biochemistry of vanadium and the biological activities exerted by vanadium compounds. *Chem Rev* 2004; **104**: 849–902.
- [13] DĄBROŚ W, GOC A, TURYN B, KORDOWIAK AM. Influence of vanadyl sulphate [VOSO₄] on biochemical activity and morphology of control and streptozotocin-diabetic rat liver Golgi complexes. *Pol J Pathol* 2004; **55**: 25–32.
- [14] DĄBROŚ W, GOC A, TURYN B, KORDOWIAK AM. Sodium metavanadate affected control and streptozotocin-diabetic rat liver Golgi complexes. *Pol J Pathol* 2006; **57**: 91–97.
- [15] DĄBROŚ W, KAJDA B, KORDOWIAK AM. The inhibitory effect of bis(2,2'-bipyridine)oxovanadium(IV) sulphate on the growth of rat hepatoma cell line H35-19. ELSO Proceedings Dresden, Germany 20–24 September 2003 Abstract no 228: 79 ss.
- [16] DĄBROŚ W, KLEIN A, TATAR B, HOLKO P, KORDOWIAK AM. Does Streptozotocin [STZ] exert an rat hepatoma H35-19 cell line? *Pol J Pathol* 2007; **58**: 253–260.
- [17] DĄBROŚ W, KORDOWIAK AM. Comparison of bipyridyl, maltol and kojic acid action as organic vanadium ligands on activity of galactosyltransferase (EC 2.4.1.38), some physiological parameters and ultrastructure of Golgi complexes in rat hepatocytes. *Folia Histochem Cytobiol* 2007; **45**: 239–244.
- [18] DĄBROŚ W, NIKIFORUK A, KORDOWIAK AM. Morphology and biochemical activity of rat liver Golgi complexes after pretreatment with bis(kojato)-oxovanadium(IV) or after kojic acid alone. *Pol J Pathol* 2004; **55**: 15–21.
- [19] DOMINGO JL. Vanadium and diabetes. What about vanadium toxicity. *Mol Cell Biochem* 2000; **203**: 185–187.
- [20] DZIGA D. Wpływ wanadu na gospodarkę cukrową organizmu i przebieg innych procesów komórkowych. *Post Biol Kom* 2002; **29**: 579–594.
- [21] ETCHEVERRY SB, BARRIO DA, WILLIAMS PAM, BARAN EJ. On the interaction of the vanadyl(IV) cation with lactose. Inhibition effects of vanadyl(IV)mono and disaccharide complexes upon alkaline phosphatase activity. *Biol Trace Element Res* 2001; **84**: 227–238.
- [22] ETCHEVERRY SB, BARRIO DA, WILLIAMS PAM, BARAN EJ. Three new vanadyl(IV) complexes with non-steroidal anti-inflammatory drugs (Ibuprofen, Naproxen and Tolmetin). Bioactivity on osteoblast-like cells culture. *J Inorg Biochem* 2002; **88**: 94–100.
- [23] FACCHINI DM, YUEN VG, BATTEL ML, McNEILL JH, GRYNPAS MD. The effect of vanadium treatment on bone in diabetic and non-diabetic rats. *Bone* 2006; **38**: 368–377.
- [24] FAWCETT JP, FARQUHAR SJ, THOU T, SHAND BI. Oral vanadyl sulphate does not affect blood cells, viscosity or biochemistry in humans. *Pharmacol Toxicol* 1997; **80**: 202–206.
- [25] GOLDFINE AB, PATTI ME, ZUBERI L, GOLDSTEIN BJ, LEBLANC R, LANDAKER EJ, JIANG ZY, WILLSKY GR, KAHN CR. Metabolic effects of vanadyl sulphate in humans with non-insulin-dependent diabetes mellitus: *in vivo* and *in vitro* studies. *Metabolism* 2000; **49**: 400–410.
- [26] HEILIGER CE, TAHILIANI AG, McNEILL JH. Effect of vanadate on elevated blood glucose and depressed cardiac performance of diabetic rats. *Science* 1985; **227**: 1474–1477.
- [27] HOLKO P, LIGEZA J, KISIELEWSKA J, KORDOWIAK AM, KLEIN A. The effect of vanadyl sulphate (VOSO₄) on autocrine growth of human epithelial cancer cell lines. *Pol J Pathol* 2008; **59**: 3–8.
- [28] KAWABE K, YOSHIKAWA Y, ADACHI Y, SAKURAI H. Possible mode of action for insulinomimetic activity of vanadyl(IV) compounds in adipocytes. *Life Sci* 2006; **78**: 2860–2866.
- [29] KIERSZTAN A, WINIARSKA K, DROZAK J, PRZEDLACKA M, WEGRZYNOWICZ M, FRACZYK T, BRYLA J. Differential effects of vanadium tungsten and molybdenum on inhibition of glucose formation in renal tubules and hepatocytes of control and diabetic rabbits: beneficial action of melatonin and N-acetylcysteine. *Mol Cell Biochem* 2004; **261**: 9–21.
- [30] KISS T, JAKUSH T, HOLLENDER D, DORNYEI A, ENYEDY EA, PESSOA JC, SAKURAI H, SANZ-MEDEL A. Biospecification of antidiabetic VO(IV) complexes. *Coord Chem Rev* 2008; **252**: 1153–1162.
- [31] KLEIN A, HOLKO P, LIGEZA J, KORDOWIAK AM. Sodium orthovanadate affects growth of some human epithelial cancer cells (A549, DU145, HTB44). *Folia Biol Kraków* 2008; **56**: 115–121.
- [32] KORDOWIAK AM, DĄBROŚ W, KAJDA B. Influence of a new vanadium complex, bis(2,2'-bipyridine)oxovanadium(IV) sulfate on liver Golgi complexes from control and streptozotocin-diabetic rats. *Horm Metab Res* 2002; **34**: 556–560.
- [33] KORDOWIAK AM, DZIGA D, DĄBROŚ W. Streptozotocin-induced alterations in rat liver Golgi complexes are ameliorated by BMOV [bis(maltolato)oxovanadium(IV)] activity. *Horm Metab Res* 2004; **36**: 148–154.

- [34] KORDOWIAK AM, GOC A, DROZDOWSKA E, TURYNAB, DĄBROŚ W. Sodium orthovanadate exerts influence on liver Golgi complexes from control and STZ-diabetic rats. *J Inorg Biochem* 2005; **99**: 1083–1089.
- [35] KORDOWIAK AM, KAPUSTA P, TRZOS R, DZIEWOŃSKA K. Cukrzyca modelowa jako narzędzie badania zmian występujących w cukrzycy klinicznej. Prostaglandyny i związki wanadu w normalizacji zmian cukrzycowych. *Post Biol Kom* 1995; **22** Supl. 5: 17–33.
- [36] KORDOWIAK AM, KLEIN A, GOC A, DABROS W. Comparison the effect of VOSO_4 , Na_3VO_4 and NaVO_3 on proliferation, viability and morphology of H35-19 rat hepatoma cell line. *Pol J Pathol* 2007; **58**: 51–57.
- [37] KORDOWIAK AM, TRZOS R, GRYBOS R. Insulin-like effects on liver Golgi membrane preparations of bis(oxalato)oxovanadate(IV) complex ion, a new vanadate compound. *Horm Metab Res* 1997; **29**: 104–108.
- [38] LI Z, CARTER JD, DAILEY LA, HUANG Y-CT. Vanadyl sulfate inhibits NO production via threonine phosphorylation of eNOS. *Environ Health Perspect* 2004; **112**: 201–206.
- [39] LIN TS, CHANG CL, SHEN FM. Whole Blood vanadium in Taiwanese. *College Students Bull Environ Contam Toxicol* 2004; **73**: 781–786.
- [40] LYONNET BM, MARTIN EM. *La Presse Med* 1899; **7**: 190–191 cyt. za THOMPSON KH, ORVIG C. Vanadium in diabetes: 100 years from phase 0 to phase I. *J Inorg Biochem* 2006; **100**: 1925–1935.
- [41] MARZBAN L, RAHIMIAN R, BROWNSEY RW, MCNEILL JH. Mechanisms by which bis(maltolato)oxovanadium(IV) normalizes phospho-enolpyruvate carboxykinase and glucose-6-phosphatase expression in streptozotocin-diabetic rats *in vivo*. *Endocrinology* 2002; **143**: 4636–4645.
- [42] MCNEILL JH, YUEN VG, DAI S, ORVIG C. Increased potency of vanadium using organic ligands. *Mol Cell Biochem* 1995; **153**: 175–180.
- [43] MCNEILL JH, YUENVG, HOVEYDA HR, ORVIG C. Bis(maltolato)oxovanadium(IV) is a potent insulin-mimic. *J Med Chem* 1992; **35**: 1489–1491.
- [44] MEHDI MZ, PANDEY SK, THEBERGE JF, SRIVASTAVA AK. Insulin signal mimicry as a mechanism for the insulin-like effects of vanadium. *Cell Biochem Biophys* 2006; **44**: 73–81.
- [45] MOSKALYK RR, ALFANTAZI AM. Processing of vanadium: a review. *Minerals Eng* 2003; **16**: 793–805.
- [46] MUKHERJEE B, PATRA B, MAHAPATRA S, BANERJEE P, TIWARI A, CHATTERJEE M. Vanadium – an element of atypical biological significance. *Toxicol Letters* 2004; **150**: 135–143.
- [47] POUCHERET P, VERMA S, GRYNPAS MD, MCNEILL JH. Vanadium and diabetes. *Mol Cell Biochem* 1998; **188**: 73–80.
- [48] REHDER D, SANTONI G, LICINI GM, SCHULZKE C, MEIER B. The medicinal and catalytic potential of model complexes of vanadate-dependent haloperoxidases. *Coord Chem Rev* 2003; **237**: 53–63.
- [49] REUL BA, AMIN SS, BUCHET JP, ONGEMBA LN, CRANSDC, BRICHARD SM. Metabolic effects of vanadyl sulphate in humans with non-insulin-dependent diabetes mellitus: *in vivo* and *in vitro* studies. *Brit J Pharmacol* 1999; **126**: 467–477.
- [50] RUFF SJ, CHEN K, COHEN S. Peroxyvanadate induces tyrosine phosphorylation of multiple signaling proteins. *Am Soc Biochem Molec Biol* 1997; **272**: 1263–1267.
- [51] RUMORA L, BARISIC K, MAYSINGER D, GRUBISIC TZ. BpV(phen) induced apoptosis of RINm5F cells by modulation of MAPKs and MKP-1. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; **300**: 877–883.
- [52] SAKURAI H, TAMURA H, OKATAWI K. Mechanism for a new antitumor vanadium complex: hydroxyl radical dependent DNA. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; **206**: 113–137.
- [53] SANTONI G, REHDER D. Structural models for the reduced form of vanadate-dependent peroxidases: vanadyl complexes with bidentate chiral Schiff base ligands. *J Inorg Biochem* 2004; **98**: 758–764.
- [54] SASAGAWA T, YOSHIKAWA Y, KAWABE K, SAKURAI H, KOJIMA Y. Bis(6-ethylpicolinato) oxovanadium(IV) complex with normoglycemic activity in KK-A^y mice. *J Inorg Biochem* 2002; **88**: 108–112.
- [55] SEALE AP, De JESUS LA, PARK M-C, KIM Y-S. Vanadium and insulin increase adiponectin production in 3T3-L1 adipocytes. *Pharmacol Res* 2006; **54**: 30–38.
- [56] SHECHTER Y, GOLDWASER I, MIRONCHIK M, FRIDKIN M, GEFEL D. Historic perspective and recent developments on the insulin-like actions of vanadium; toward developing vanadium-based drugs for diabetes. *Coord Chem Rev* 2003; **237**: 3–11.
- [57] SHECHTER Y. Insulin-mimetic effects of vanadate. Possible implications for further treatment of diabetes. *Diabetes* 1990; **39**: 1–5.
- [58] SHECHTER Y. Insulin-like effects of vanadium: mechanism of action, clinical and basic implications. *Lett Pept Sci* 1998; **5**: 319–322.

- [59] SHUKLA R, BARVE V, PADHYE S, BHONDE R. Synthesis, structural properties and insulin-enhancing-potential of bis(quercetinato)oxovanadium(IV) conjugate. *Bioorg Med Chem Lett* 2004; **14**: 4961–4965.
- [60] SMITH DM, PICKERING RM, LEWITH GT. A systematic review of vanadyl oral supplements for glycaemic control in type 2 diabetes mellitus. *QJM* 2008; **101**: 351–358.
- [61] SOARES SS, MARTINS H, AURELIANO M. Vanadium distribution following decavanadate administration. *Arch Environ Contam Toxicol* 2006; **50**: 60–64.
- [62] SRIVASTAVA AK, MEHDI MZ. Insulin-mimetic and anti-diabetic effects of vanadium compounds. *Diabet Med* 2005; **22**: 2–13.
- [63] THOMPSON KH, CHILES J, YUEN VG, TSE J, McNEILL, ORVIG C. Comparison of anti-hyperglycemic effect amongst vanadium, molybdenum and other metal maltol complexes. *J Inorg Biochem* 2004; **98**: 683–690.
- [64] THOMPSON KH, ORVIG C. Vanadium in diabetes: 100 years from phase 0 to phase I. *J Inorg Biochem* 2006; **100**: 1925–1935.
- [65] THOMPSON KH, TSUKADA Y, XU Z, BATTEL M, McNEILL JH, ORVIG C. Influence of chelation and oxidation state on vanadium bioavailability and their effects on tissue concentrations of zinc, copper and iron. *Biol Trace Element Res* 2002; **86**: 31–43.
- [66] TIAGO T, AURELIANO M, GUTIERREZ-MERINO C. Decavanadate binding to a high affinity site near the myosin catalytic centre inhibit F-actin stimulated myosin ATP-ase activity. *Biochemistry* 2004; **43**: 5551–5561.
- [67] TRZOS R, KORDOWIAK AM. Pochodne wanadu jako czynnik normalizujący kliniczne objawy cukrzycy. *Post Biol Kom* 1994; **21**: 293–302.
- [68] TSIANI E, FANTUS IG. Vanadium compounds. Biological actions and potential as pharmacological agents. *Trends Endocrinol Metab* 1997; **8**: 51–58.
- [69] WILLIAMS PAM, BARRIO DA, ETCHEVERRY SB, BARAN EJ. Characterization of oxovanadium(IV) complexes of D-gluconic and D-saccharic acids and their bioactivity on osteoblast-like cells in culture. *J Inorg Biochem* 2004; **98**: 333–342.
- [70] WOO LCY, YUEN VG, THOMPSON KH, McNEILL JH, ORVIG C. Vanadyl-biquanide complexes as potential synergistic insulin mimics. *J Inorg Biochem* 1999; **76**: 251–257.
- [71] XIE M, GAO L, LI L, LIU W, YAN S. A new orally active antidiabetic vanadyl complex – bis(alpha-furancarboxylato)oxovanadium(IV). *J Inorg Biochem* 2005; **99**: 546–551.
- [72] YANG XG, YANG XD, YUAN L, WANG K, CRANS DC. The permeability and cytotoxicity of insulin-mimetic vanadium compounds. *Pharmacol Res* 2004; **21**: 1026–1033.
- [73] YUEN VG, BHANOT S, BATTEL ML, ORVIG C, McNEILL JH. Chronic glucose-lowering effects of rosiglitazone and bis(ethylmaltolato)oxovanadium(IV) in ZDF rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2003; **81**: 1049–1055.
- [74] ZHANG Y, YANG X-D, WANG K, CRANS DC. The permeability and cytotoxicity of insulin-mimetic vanadium(III,IV,V)-dipicolinate complexes. *J Inorg Biochem* 2006; **100**: 80–87.

Redaktor prowadzący – Janusz Kubrakiewicz

Otrzymano: 29.12. 2008 r.

Przyjęto: 15.05. 2009 r.

Prof. dr hab. Anna M. Kordowiak

Zakład Biochemii Ogólnej, Uniwersytet Jagielloński,

30-387 Kraków, ul. Gronostajowa 7,

e-mail: anna@kordowiak.pl